

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 septembre 2016

### *chlorhydrate de morphine*

#### **MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 0,1 mg/ml, solution injectable**

Boîte de 10 ampoules de 5 ml (CIP : 34009 369 061 4 3)

#### **MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 10 mg/ml, solution injectable**

Boîte de 10 ampoule de 1 ml (CIP : 34009 369 106 8 3)

Boîte de 10 ampoule de 5 ml (CIP : 34009 369 110 5 5)

Boîte de 10 ampoule de 10 ml (CIP : 34009 369 116 3 5)

#### **MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 40 mg/ml, solution injectable**

Boîte de 10 ampoule de 10 ml (CIP : 34009 369 057 7 1)

Laboratoire AGUETTANT

Code ATC	<b>N02AA01 (opioïdes forts)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<p><b><u>MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 0,1 mg/ml :</u></b> « Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. Cette présentation est réservée à l'administration par voie intrathécale ».</p> <p><b><u>MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 10 mg/ml :</u></b> « Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible ».</p> <p><b><u>MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 40 mg/ml :</u></b> « Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, devant être traitées par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux ».</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : <b>Dosage 0,1 mg/ml</b> : 26 décembre 2003 <b>Dosage 10 mg/ml</b> : 26 novembre 1997 <b>Dosage 40 mg/ml</b> : 19 août 1999
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Stupéfiant - prescription limitée à 7 jours ou 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusion Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.
Classification ATC	N            Système nerveux N02        Analgésiques N02A      Opiïdes N02AA     Alcaloïdes naturels de l'opium N02AA01  Morphine

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 9 septembre 2011.

Pour information, les spécialités MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 20 mg/ml, solution injectable en boîte de 10 ampoules de 1 ml (CIP : 34009 369 063 7 2) et de 10 ml (CIP : 34009 369 068 9 1) et MORPHINE (chlorhydrate) AGUETTANT 1 mg/ml, solution injectable en boîte de 10 ampoules de 1ml (CIP : 34009 369 054 8 1) font l'objet d'une radiation pour arrêt de commercialisation (cf avis dédié).

Dans son avis de renouvellement d'inscription du 25 mai 2011, la Commission a considéré que le SMR de MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT était important dans l'indication « douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible ».

Puis, dans son avis en date du 19 mars 2014 relatif à la réévaluation du service médical rendu des opioïdes forts dans « les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques », la Commission a considéré que le service médical rendu des spécialités de cette classe était :

- Important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés dans ces indications.

- Insuffisant dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

**MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 0,1 mg/ml, solution injectable**

« Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. Cette présentation est réservée à l'administration par voie intrathécale ».

**MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 10 mg/ml, solution injectable**

« Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible ».

**MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 40 mg/ml, solution injectable**

« Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, devant être traitées par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux ».

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (Summary Bridging Report couvrant la période de 5 PSUR allant du 1<sup>er</sup> novembre 2006 au 31 octobre 2011). Au cours de cette période, aucun nouveau signal n'a été identifié.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, aucune modification concernant les rubriques « Effets indésirables », « Mises en garde et précautions d'emploi » ou « Contre-indications » du RCP n'est été réalisée. Cependant, des demandes de modification des rubriques « 4.3 Contre-indication », « 4.4 Mises en garde et précaution d'emploi » et « 4.8 Effets indésirables » du RCP sont en cours d'évaluation auprès de l'ANSM.

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016), la spécialité MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 10 mg, solution injectable (en boîte de 10 ampoules de 1 ml et 10 ml) a fait l'objet de 5 858 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données. Aucune donnée de prescription n'est disponible pour les spécialités MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 0,1 mg/ml, solution injectable et MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 40 mg/ml, solution injectable.

A titre indicatif, les données de vente issues du GERS 2015 exprimées en nombre de boîtes sont présentées ci-après. Aucun chiffre de vente n'est disponible pour la spécialité MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 0,1 mg/ml, solution injectable.

Spécialités	Nombre d'unités vendues (boîtes) en 2015	
	Ville	Hôpital
MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 10MG/ML	26 855	26 040
MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 40MG/ML	3 386	990
<b>TOTAL</b>	<b>30 241</b>	<b>27 030</b>

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'utilisation des opioïdes dans la prise en charge de la douleur ont également été prises en compte<sup>1,2,3</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 25 mai 2011 et du 19 mars 2014, la place de MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Il convient de rappeler que compte tenu des indications et des précautions à mettre en œuvre pour l'administration de la morphine par voie intrathécale et par voie péridurale, leur usage est essentiellement hospitalier. Seule la morphine par voie intrathécale peut dans de rares cas être administrée en ambulatoire (administrations continues ou discontinues par un cathéter).

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 05.1 Service Médical Rendu

▀ Les douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie.

Les douleurs chroniques, définies par une durée de plus de 3 mois, non cancéreuses et non neuropathiques, sont essentiellement d'origine rhumatologique. Si elles se caractérisent en général par des douleurs modérées, elles peuvent parfois conduire à des douleurs sévères ayant un impact majeur sur la qualité de vie des patients, voir à un véritable handicap. Elles peuvent également avoir un impact psychologique, particulièrement lorsqu'elles sont intenses et/ou chroniques, provoquant une anxiété voire une dépression.

▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités **reste important** dans les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.

Il **reste modeste** dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique.

▀ Ces spécialités sont des médicaments de **1<sup>ère</sup> intention dans les situations aiguës sévères.**

<sup>1</sup> NICE. Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults. 2012

<sup>2</sup> NICE. Neuropathic pain – pharmacological management: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. 2013

<sup>3</sup> SFETD. Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique clinique par consensus formalisé. 2016

Les spécialités à base d'opioïdes forts peuvent s'envisager comme traitement de **dernier recours dans la gonarthrose ou la coxarthrose**, en cas de douleur rebelle sévère, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique et pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés. L'utilisation d'une forme per os est à privilégier. Les opioïdes forts **n'ont pas de place dans la prise en charge thérapeutique de l'arthrose digitale**.

Les opioïdes forts peuvent s'envisager comme traitement **de dernier recours dans la lombalgie chronique**, en cas de douleur rebelle sévère et pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés. L'utilisation d'une forme per os est à privilégier.

En dehors des douleurs rebelles sévères dans le contexte des pathologies rhumatologiques mécaniques que sont l'arthrose du genou ou de la hanche et la lombalgie chronique et dans les conditions précisées ci-dessus, les spécialités à base d'opioïdes forts **n'ont pas de place dans la stratégie de prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, en particulier les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite**.

▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT reste :

- **Important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, des douleurs sévères d'origine cancéreuse, des douleurs aiguës sévères non cancéreuses (douleurs post-opératoires), et des douleurs chroniques sévères d'origine neuropathiques.**
- **Important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique**, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés dans ces indications.
- **Insuffisant dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques**, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite.

## 05.2 Recommandations de la Commission

### **MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 0,1 et 40 mg/ml**

La Commission donne un **avis favorable** au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications suivantes :

- **Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, des douleurs sévères d'origine cancéreuse, des douleurs aiguës sévères non cancéreuses (douleurs post-opératoires), et des douleurs chroniques sévères d'origine neuropathiques.**

- Douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés dans ces indications.

La Commission confirme son avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication :

- Douleurs intenses ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite.

#### **MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 10 mg/ml**

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications suivantes à l'exception de l'administration par voie périurale en ville :

- Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, des douleurs sévères d'origine cancéreuse, des douleurs aiguës sévères non cancéreuses (douleurs post-opératoires), et des douleurs chroniques sévères d'origine neuropathiques.
- Douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés dans ces indications.

La Commission confirme son avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication :

- Douleurs intenses ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite.

#### **► Taux de remboursement proposé : 65 %**

#### **► Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

#### **► Portée de l'avis**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités
- aux présentations agréées aux seules collectivités :
- MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 10 mg/ml, solution injectable, boîte de 100 ampoules de 5 ml (CIP : 34009 566 946 9 3)
- MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 10 mg/ml, solution injectable, boîte de 100 ampoules de 1 ml (CIP : 34009 566 945 2 5)
- MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 10 mg/ml, solution injectable, boîte de 100 ampoules de 10 ml (CIP : 34009 566 948 1 5)

- MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 20 mg/ml, solution injectable, boite de 100 ampoules de 10 ml (CIP : 34009 566 363 3 4)
- MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 20 mg/ml, solution injectable, boite de 100 ampoules de 1 ml (CIP : 34009 566 361 0 5)
- MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 40 mg/ml, solution injectable, boite de 100 ampoules de 10 ml (CIP : 34009 566 360 4 4).

**Par ailleurs, la Commission souhaite revoir les spécialités MORPHINE (CHORHYDRATE) RENAUDIN.**